

염증성 장질환에서 Azathioprine과 6-Mercaptopurine 맞춤 처방

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

김원호 · 조재희 · 김태일

Rational Dosing of Azathioprine and 6-Mercaptopurine
in Inflammatory Bowel Diseases

Won Ho Kim, M.D., Jae Hee Cho, M.D., and Tae Il Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Immunosuppressors, 6-mercaptopurine (6-MP) and its prodrug azathioprine, are used frequently for the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) such as ulcerative colitis and Crohn's disease and primarily for the maintenance of remission. The 6-MP is either inactivated to 6-methylmercaptopurine by thiopurine methyltransferase (TPMT) or to 6-thiouric acid by xanthine oxidase. On the other hand, it can be activated via a multistep enzymatic pathway to the putative active metabolites, 6-thioguanine nucleotides (6-TGN). Clinical responsiveness and side effects are associated with TPMT genotype and phenotype because the enzymatic activity of TPMT is genetically determined. Until now, significant proportion of patients with proper indication are not using immunosuppressors because of safety concern and delayed onset of action. Recently, gastroenterologists who accept immunomodulators as the treatment method for IBD are increasing on the basis of favorable results regarding efficacy and safety. The recent application of pharmacogenetics, the study on variability of drug response due to genetic factors, has provided a chance for tailoring doses in the individual patients. (**Korean J Gastroenterol 2003;41:423-437**)

Key Words: Colitis, ulcerative; Crohn disease; Azathioprine; 6-Mercaptopurine; Immunosuppressive agents

서 론

6-Mercaptopurine/Azathioprine은 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)의 치료제로 흔히 사용된다. 가장 잘 알려진 역할은 크론병과 궤양성 대장염 환자에서 스테로이드 사용을 피하면서 관해를 장기간 유지하는 면역 조절(immunoregulation) 작용이다. 또한 초기의 공개연구 결과 누공과 항문 주위 크론병에 대한 치료제로서의 가능

성도 제시되었다. 그러나 면역억제제의 안전성에 대한 걱정과 효과가 늦게 나타난다는 점으로 인하여 적응이 되는 환자 중에서도 상당수는 실제 사용하지 않고 있는 실정이다. 최근까지도 이 문제에 대한 시각의 개인차가 매우 크기 때문에 치료 방침의 결정이 도전으로 받아들여지고 있다. 효능과 안전성의 측면에서 이들 약제의 작용 기전과 약제에 대한 반응의 이질성(heterogeneity)을 이해하는 것이 이러한 도전을 극복하는 길이다.

접수: 2003년 5월 20일

연락처: 김원호, 120-752, 서울특별시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel: (02) 361-5410, Fax: (02) 393-6884

E-mail: kimwonho@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Won Ho Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

Sinchon-dong 134, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-361-5410, Fax: +82-2-393-6884

E-mail: kimwonho@yumc.yonsei.ac.kr

염증성 장질환에서 6-mercaptopurine 및 azathioprine의 사용 실정

면역억제제(immunosuppressant) 또는 면역조절제(immuno modulator)인 6-mercaptopurine (6-MP)과 azathioprine (AZA)은 생체 내에서 핵산 대사를 방해함으로써 세포증식과 면역을 억제하는 기능을 나타내므로 항대사제(anti-metabolite)로 불리기도 한다.¹ 염증성 장질환의 예측 불가능한 임상 경과와 잦은 재연으로 인하여 6-MP/AZA가 치료제로 필요한 경우가 흔히 있다.²⁻⁷ 면역억제제의 안전성에 대한 걱정과 효과가 늦게 나타난다는 점으로 인하여 적응이 되는 환자 중에서도 상당수는 실제 사용하지 않고 있는 실정이지만 효능에 대한 인식이 제고되고 부작용에 대한 우려는 낮아져 점차 처방이 보편화되고 있다.⁸ 실제로 염증성 장질환에서 6-MP/AZA를 사용하는 환자의 비율에 대한 정확한 자료는 없으나 미국에서는 약 5%, 캐나다에서는 약 7%로 추산되고 있다.^{9,10} 물론 중증 환자의 비율이 높은 3차 의료기관에서의 사용률이 높아서 28%에 이른다는 보고도 있다.¹¹ 국내에서 6-MP/AZA 사용 비율에 대한 자료는 없으나 서울아산병원의 경우 크론병 환자 중에서 6-MP/AZA의 사용 비율은 37.5% (110/293)에 달한다고 하며,¹² 세브란스병원의 경험에 의하면 크론병과 궤양성 대장염에서 5년 누적 사용률은 각각 30.2%와 7.6%이다.³

Mount Sinai 병원에서 발표한 연구 결과¹³와 대조연구 8편을 메타분석한 Cochrane 리뷰에 의하여 크론병에서 6-MP/AZA의 효능은 확실하게 증명되었지만,^{14,15} 궤양성 대장염에서의 효능은 아직까지 완전히 정립되었다고 할 수 없다. 그러나 여러 연구 결과를 종합할 때 반응률은 58%~89%이고 12개월 관해 유지율은 64%~75% 정도로서 관해 유지와 스테로이드 절감 효과에 대한 유효성이 인정되므로,¹⁶⁻²⁸ 크론병과 마찬가지로 궤양성 대장염에서도 효능에 대한 확신 때문에 6-MP/AZA의 사용을 주저하지 않아도 된다고 생각한다.²⁹

6-MP/AZA와 연관된 부작용은 알리지 반응과 비알리지 반응으로 구분할 수 있다. 용량과 독립적으로 발생하는 알리지 반응은 사용을 시작하고 나서 1~4주 이내의 빠른 시간에 나타나고 재투여할 경우 훨씬 심하고 빠른 시간에 부작용이 나타나므로 대부분의 경우 약제를 계속 사용하지 못하게 된다. 가장 흔한 알리지 반응은 궤장염, 발열, 관절통, 피부 발진, 복통, 설사, 간염 등이다. 알리지 반응의 특이성(idiosyncrasy) 때문에 심각한 부작용을 미리 예측하는 것이 불가능하다. 반면에 비알리지 반응은 주로 용량 의존적이므로 용량을 감소하거나 사용을 중지하면 부작용이 소실된다. 또한 비교적 늦게 반응이 나타나서 때로는 수개월 또는 수년간 사용하고 있는 도중에 부작용이 발생하기도

한다. 이 중 백혈구감소증, 혈소판감소증 등 골수기능 억제와 이로 인한 감염이 용량을 제한하는 가장 흔한 원인이며, 그 외에 악성 종양과 간염의 일부가 비알리지 반응에 포함된다. 6-MP/AZA에 의한 부작용의 빈도는 10%~39%로 비교적 높지만 심각한 부작용은 흔하지 않다.^{11,30} 임상에서 가장 문제가 되는 백혈구감소증의 빈도는 국외 연구에서는 최대 11~20%에 이른다는 보고도 있으나^{24,31,32} 백혈구수 3,000/mm³ 이하를 백혈구감소증으로 정의하였을 때의 빈도는 2~5% 정도이다.^{30,33,34} 그러나 우리나라에서는 백혈구감소증의 빈도가 외국에 비하여 훨씬 높아서 서울아산병원에서는 19%,¹² 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서는 31%에 달한다.³⁵

6-MP/AZA의 임상약리 및 약물유전학

경구 투여한 AZA의 흡수율은 16%~50%, 생체이용률(bioavailability)은 47% (27%~83%) 정도이며,³⁶ 6-MP의 생체이용률은 5%~37%로 개인차가 심하다.^{1,37} 체내에 흡수된 이후 AZA는 효소 비의존적인 과정에 의하여 빠른 속도로 6-MP로 변환된다. AZA의 88%가 6-MP로 변환되고 6-MP의 분자량은 152.2로 AZA 분자량인 277.3의 55%이므로 이들 약제를 처방할 때에는 AZA와 6-MP 요구량의 비율, 즉 변환지수 2.08을 고려하여야 한다.³⁸ 그러나 6-MP의 흡수율은 보고에 따라 차이가 크며 용량에 따른 차이도 크므로 실제 두 약제 간의 용량에 따른 효과를 수치로 비교하기는 어렵다.²⁹

6-MP/AZA는 그 자체로는 효과가 없고 세포 내에서 대사되어야 6-TGN (thioguanine nucleotides)과 6-MMPR (6-methylmercaptopurine ribonucleotides) 등의 활성 대사산물이 생성된다. 6-MP/AZA의 골수 억제 및 면역 억제 효과는 활성 대사산물인 6-TGN이 세포의 DNA에 끼어들어 DNA 절단과 림프구 증식 억제를 초래하기 때문이다.^{39,40} 6-MP/AZA가 복잡한 과정을 거쳐 비활성 및 활성 대사산물로 생체 내에서 변환하는 과정에 thiopurine methyltransferase (TPMT), xanthine oxidase (XO) 및 hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) 등 3가지의 중요한 효소가 경쟁적으로 작용한다(Fig. 1).

그 중 TPMT 활성도의 차이에 의하여 6-MP/AZA의 효능과 독성 측면에서 다양한 개인차의 대부분이 초래된다.^{41,42} TPMT 활성도는 TPMT 대립유전자 다형성(polymorphism)과 연관되는데, 인구의 약 89%는 정상 또는 높은 TPMP 활성도를 보이는 반면, 11%는 중간 정도 그리고 300명당 1명 즉 0.3%는 매우 낮은 TPMP 활성도를 가진다.⁴³⁻⁵¹ TPMT 유전형과 실질적인 효소 활성도를 의미하는 표현형 사이에는 강한 상관관계가 있다. 즉, 야생형의 동형접합체

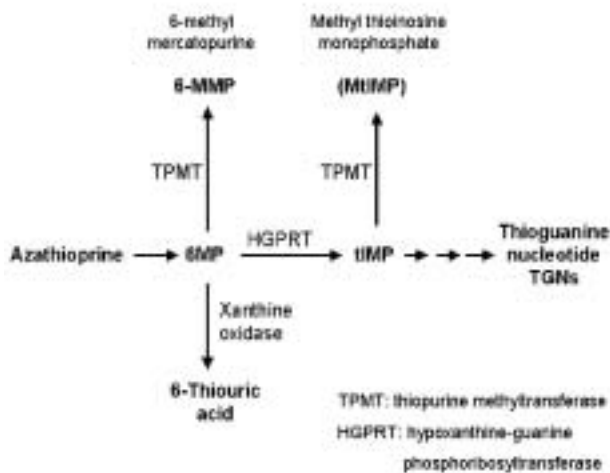


Fig. 1. Metabolism of 6-MP/AZA.

(homozygote)인 경우 효소 활성도가 높고, 변이형의 동형접합체인 경우에는 매우 낮으며, 야생형과 변이형의 이형접합체(heterozygote)인 경우에는 중간 정도의 활성도를 가진다.⁴⁵ TPMT 유전형과 표현형 즉 활성도 사이의 상관관계는 95% 이상이지만^{46,52} TPMT 활성도의 감소 정도는 변이 대립유전자의 종류에 따라 다르다고 알려져 있다. 즉, TPMT*3A에서는 효소 활성도가 거의 없는 반면, TPMT*3B와 TPMT*3C는 각각 9배와 1.4배의 활성도 감소를 초래한다(Table 1).⁴⁵

Table 1. TPMT Activities in Common TPMT Genotypes

TPMT allele	Codon 460	Codon 719	Catalytic activity
TPMT*1	G	A	Normal
TPMT*3A	G → A	A → G	Complete loss
TPMT*3B	G → A	A	9 fold reduction
TPMT*3C	G	A → G	1.4 fold reduction

실제 사용 방법

1. 적응증

궤양성 대장염에서 6-MP/AZA의 적응증은 1) 적어도 6개월 이상 계속하여 스테로이드를 사용하게 되거나 적어도 2회 이상 시도하여도 스테로이드를 중단하지 못하는 스테로이드 의존성, 2) 5-ASA계의 항염증약물이나 스테로이드를 사용하여도 증상이 지속되는 만성 지속성 경과 또는 스테로이드 내약성 (refractory), 3) 5-ASA계의 항염증약물이나 스테로이드에 대한 순응도가 낮거나 부작용으로 인하여 사용할 수 없으면서 증상이 지속되는 경우 및 4) cyclosporine A (CsA)로 유도한 관해를 유지하고자

하는 경우 등을 들 수 있다.²⁸ 크론병에서의 적응증도 유사하여 스테로이드 의존성 또는 내약성 그리고 누공이 있는 경우에 사용할 수 있다.

2. 약제 선택

1) AZA와 6-MP 중 어떤 약제를 사용할 것인가?

6-MP와 AZA의 심각한 부작용과는 별개로 최대 28%에서는 초기에 구역질, 구토 및 근육통 등으로 인한 약제 불관용(intolerance)이 문제가 되며 이 중 상당수는 치료를 계속하지 못하게 된다.³⁴ 이론적으로 6-MP와 AZA 사이에 약리학적 작용 기전의 차이는 없지만 이러한 불관용은 AZA를 사용하는 환자에서 6-MP보다 흔하다. 효과를 얻지 못하거나 부작용 등으로 인하여 AZA 치료에 실패한 염증성 장질환 환자의 약 2/3에서 6-MP로 변경하여 치료를 계속할 수 있었다는 최근 보고가 있다.⁵³⁻⁵⁵ McGovern 등은 AZA 불관용을 보인 22명(12 UC, 10 CD) 중 17명(77%)에서 6-MP로 약제를 변경하여 치료를 계속할 수 있었고, 그 중 15명에서 관해를 유지하는 것이 가능하였으므로 AZA 불관용을 보이는 환자에서 면역억제제 치료를 포기하기에 앞서 6-MP를 시도해 볼 것을 권하였다.⁵⁵ 이들은 대상 환자 22명 중 TPMT 활성도가 중간 정도(2.5~8 nmol/h/mL RBC)인 1명을 제외한 나머지는 TPMT 활성도가 정상(>8 nmol/h/mL RBC)인 것으로 보아 AZA에 대한 불관용은 AZA 분자의 imidazole기 때문이라고 주장하였다. 국내에서도 서울 아산병원에서 AZA 불관용인 크론병 환자 10명 중 6명에서 6-MP로 변경하여 치료를 계속할 수 있었다는 경험이 있다.⁵⁶ 반대로 6-MP에 비하여 AZA의 효능이 우수하다는 보고도 있으므로 AZA 그 자체 또는 다른 대사경로를 통한 대사산물에 의한 별개의 효과도 생각해 볼 수 있다.^{57,58} 일반적으로 미국에서는 6-MP를 그리고 유럽에서는 AZA를 선호하는 경향이 있다.

2) 대사산물을 직접 사용하는 것이 가능한가?

TPMT 활성도의 개인차가 크고 이에 따른 용량 결정의 어려움이 크므로 체내에서 6-TGN으로 바로 변환되는 6-TG를 직접 투여하려는 시도가 있었다.^{59,60} 정맥주사한 6-TG의 반감기는 11시간 정도이며 경구 투여시 흡수율은 30% 정도이다.

6-MP/AZA에 대한 반응이 없을 경우 적혈구 6-TGN 농도 측정하여 만약 낮다면 용량을 증가함으로써 치료 효과를 높일 수 있다.^{61,62} 그러나 환자의 일부에서는 6-MP가 주로 6-MMP로 대사되므로 6-MP/AZA 용량을 높여도 6-TGN 농도가 충분할 정도가 되지 못하며 6-MMP가 축적되어 간독성과 골수기능 억제 등의 부작용이 나타난다.⁶³ 체내에서 HGPRT에 의하여 직접 6-TGN으로 변환되

는 6-TG는 주로 항암제로 사용되는데⁶⁴ 소아 백혈병에 대한 연구 결과 6-TG를 투여하였을 때 6-MP 투여시에 비하여 6-TGN 농도는 훨씬 높지만 순응도가 좋다고 보고되었다.^{65,66} 염증성 장질환에서의 유용성을 알아보기 위하여 Cedars-Sinai 병원에서는 통상적인 용량의 6-MP를 사용하였을 때 반응을 보이지 않고 TPMT 활성도는 정상이면서 6-TGN 농도는 낮고 6-MMPR 농도는 높은 크론병 환자 10명을 대상으로 6-TG를 투여하였다.⁵⁹ 그 중 7명은 용량의존적인 부작용, 특히 6-MMPR과 연관된 간독성을 경험한 환자였다. 성인에서는 40 mg/d, 소아에서는 20 mg/m²의 6-TG를 16주간 투여하기로 하였는데, 2명은 치료 계획을 준수하지 못하여 제외되었다. 계획된 16주간의 치료를 완료한 8명 중 7명에서 임상적 호전이 있었고 그 중 4명은 관해 상태로 전제적인 반응률은 70%였다. 치료를 시작할 때 활동성이었던 5명 중에서 4명은 4주째에 크론병 활동성 지수 (Crohn's disease activity index, CDAI)가 70점 이상 감소하였고 나머지 1명은 8주째에 호전되었다. 스테로이드를 사용하던 7명 중 3명에서는 중단이 가능하였고 2명에서는 용량을 반 이상 줄일 수 있었다. 간독성 또는 혈액학적 독성은 없었다. 대상 환자들이 임상연구에 참여하기 이전 6-MP 사용시 6-TGN 농도의 중앙값은 135 pmol/8×10⁸ RBC로서 치료 목표 범위인 235~400 pmol/8×10⁸ RBC에 미치지 못하였으며 6-MMPR 농도의 중앙값은 10,793 pmol/8×10⁸ RBC이었다. 6-TG 투여 2주 후부터 6-TGN 농도가 상승하기 시작하여 8주째부터는 1,241 pmol/8×10⁸ RBC (범위 275~1827)로 안정화되었다. 6-MMPR은 검출되지 않았다. 요약하면 6-MP 치료에 실패한 환자에서 6-TG 치료는 유효하고 안전할 뿐만 아니라 빠른 시일 내에 효과를 얻을 수 있다는 장점이 있다. 그러나 이러한 희망적인 결과에도 불구하고 현재 상태에서 6-TG의 사용을 보편적으로 권하기는 어렵다. 관해 유지를 위해서는 오랜 기간 동안 사용하여야 하므로 적절한 용량과 장기적 안전성에 대한 자료가 충분하지 않기 때문이다. 또한 6-MP/AZA가 임상에서 사용된지 수십 년이 지난 오늘날에도 림프종 위험도와 연관성에 대한 논란이 계속되고 있다는 점과⁶⁷ 비교적 저용량의 6-TG를 사용하더라도 치료 반응을 나타내기에 충분하다고 알려져 있는 레벨보다 6-TGN 농도가 2.5~8배 높다는 점을 감안할 때 악성 종양에 대한 우려는 당연하다. 실제로 고농도의 6-TGN이 백혈병 환자에서 이차적인 악성 종양의 발생과 연관된다는 보고도 있다.⁶⁸

3. 용량 조절

1) 용량 조절은 필요한가?

실제 임상에서 6-MP는 하루 1~1.5 mg/kg, AZA는 2~2.5 mg/kg가 권장 용량이다. 사용 초기에는 적은 용량부터 시

작하여 1~2주 간격으로 서서히 증량하여 유지 용량에 이르는 것이 좋다고 권하는 의견도 있고 처음부터 적절한 용량을 시작하는 것이 바람직하다는 전문가도 있다. 어느 경우라 할지라도 정기적으로 말초혈액검사를 반복하여 심각한 부작용을 피하도록 노력하여야 한다. 말초혈액 백혈구 수가 3,000/mm³ 이하 또는 혈소판 수가 100,000/mm³ 이하로 낮아지면 정상이 될 때까지 약제를 중단하거나 감량하여야 한다. 간기능검사에서 정상 상한치의 50%를 초과하는 경우에도 약제를 중단하는 것이 바람직하다. 그러나 심각한 골수기능 억제에는 오랜 기간 동안 약제를 사용하는 도중에 언제라도 나타날 수 있기 때문에 세심한 모니터링을 한다고 해서 모두 피할 수 있는 것은 아니다. 따라서 6-MP/AZA를 사용하는 환자에게는 감염의 증상과 징후에 대하여 주의를 기울이도록 교육하여야 한다.

메타분석에 의하면 활동성 크론병에서 6-MP/AZA의 반응률(호전과 관해)은 약 54%, 관해가 유도된 이후 유지율은 67% 정도이며 궤양성 대장염에서의 효능도 비슷하다. 이를 반대로 생각해 본다면 활동성인 염증성 장질환 환자의 약 반수와 관해 상태인 환자의 약 1/3은 치료에 실패한다는 것을 의미한다. 부작용에 의한 중단과 더불어 충분한 용량을 충분한 기간 동안 사용하지 않는 경우가 가장 흔한 치료 실패의 원인이므로 효능을 극대화하기 위해서는 개개인의 환자에게 적절한 용량을 찾아내는 것이 중요하다. 현재 대부분의 임상에서는 증상이나 스테로이드 중단 가능성 등의 임상적 지표로 6-MP/AZA의 효능을 평가하고 말초혈액검사와 간기능검사 등으로 부작용을 알아보고 있는데, 이에 추가하여 최적의 용량을 찾는 새로운 방법에 대한 연구가 진행되고 있다.

2) 경도의 백혈구감소증을 유도하는 용량 조절은 어떤 방법인가?

말초혈액 백혈구 또는 중성구의 수가 치료 반응을 예견하는 인자가 된다는 자료도 있으나^{11,69-71} 백혈구의 감소가 나타나는 시기를 예측할 수 없으며 6-MP/AZA에 대한 반응군과 실패군 사이에 백혈구 수 범위의 중복이 크므로 큰 도움이 되지 않는다는 반론도 있다. Colona와 Korelitz는 6-MP 1 mg/kg/d 투여 후 말초혈액 백혈구 수가 5,000/mm³ 미만인 환자에서 더 빠르고 완전한 반응이 나타나므로 백혈구감소증의 정도와 임상 경과 사이에 강한 상관관계가 있다고 하였다.⁶⁹ 한편 Candy 등은 15개월의 치료가 끝나는 시점에서 말초혈액 백혈구 수의 중앙값이 반응군에서는 4,900/mm³, 치료 실패군에서는 6,800/mm³으로 유의한 차이가 있으므로 (p=0.005) 용량 조절을 요하는 정도의 백혈구감소증이 관해의 유지와 연관된다고 주장하였으며,⁷¹ AZA를 사용하여 관해가 유도된 염증성 장질환 환자 324명의 결과를 분석한 Fraser 등의 자료에서도 추적 기간 동안 측정된 말초혈액 백

혈구 수 중 가장 낮은 수치가 $5,000/\text{mm}^3$ 미만인 경우 그 이상인 경우에 비하여 관해 유지율이 유의하게 높았다($p<0.03$).¹¹ 6-MP의 활성 대사산물인 6-TGN 농도와 말초혈액 백혈구 수 사이에는 역상관계가 있다는 보고도 있으나 백혈구감소증은 고농도의 6-TGN과 독립적으로 나타날 수도 있으므로 백혈구 수의 감소 정도는 6-TGN 농도에 비하여 치료반응이나 안전성을 예측하는 좋은 인자가 되지 못한다. 또한 에딘버러대학에서 173예(96 CD, 77 UC)의 염증성 장질환 환자의 경과를 후향적으로 검토한 자료에 의하면 AZA 사용 후 $2,500 \text{ mm}^3$ 이하의 백혈구감소증이 있었던 환자군($n=44$)과 그렇지 않은 환자군($n=129$)의 연간 재발률은 각각 28%와 19%로 차이가 없으므로⁷² 정도의 백혈구감소증을 유발하는 용량 조절의 유용성에 대한 논란은 계속되고 있다.^{31,62}

3) TPMT 유전형은 어떤 의의가 있는가?

6-MP/AZA의 효능과 독성 측면에서 다양한 개인차는 대부분 TPMT 활성도의 타고난 차이에 기인하며.^{41,42} TPMT 활성도는 TPMT 대립유전자 다형성(polymorphism)과 연관된다.⁴³ 따라서 6-MP/AZA를 처음 사용하기에 앞서 유전형을 알아보면 심각한 부작용을 피할 수 있으며^{41,73} 유전형에 따른 적절한 용량을 제시한 가이드라인을 따를 수 있다 (Table 2).⁶³

Table 2. TPMT-based Dosing Guideline for Initiating 6-MP/AZA

TPMT genotype	TPMT phenotype (activity)	Dose	
		6-MP	AZA
TPMT ^H /TPMT ^H	Normal or high	1~1.5 mg/kg/d	2.5~3.0 mg/kg/d
TPMT ^H /TPMT ^L	Intermediate	0.5 mg/kg/d	1 mg/kg/d
TPMT ^L /TPMT ^L	Low or deficient	Not tested	

TPMT 유전자의 돌연변이에 따른 활성도의 감소는 백혈구 감소증을 포함하는 부작용의 발생과 연관되지만 6-MP/AZA에 의한 골수기능 억제제가 모두 TPMT 유전형 다형성에 기인하는 것은 아니다. Colombel 등은 6-MP/AZA 사용 도중에 백혈구감소증 또는 혈소판감소증이 나타난 크론병 환자의 73% (30/41)는 TPMT 유전형이 정상이고 나머지 27% (11/41)에서만 돌연변이가 있음을 관찰하고 TPMT 유전자 변이 이외의 다른 원인에 의한 골수기능 억제가 더 흔하다고 하면서 정기적인 혈액검사의 중요성을 다시 한 번 강조하였다.⁷⁴ 그들은 또한 TPMT 유전자 변이형의 동형접합체인 환자에서는 골수기능 억제가 빠른 시간에 나타난 반면 변이가 없거나 이형접합체인 환자에서는 6-MP/AZA 사용

도중에 언제라도 백혈구감소증 또는 혈소판감소증이 나타나므로 늦게 나타나는 골수기능 억제제는 TPMT 결핍과 무관할 가능성이 더욱 높다고 하였다. 세브란스병원에서 염증성 장질환 환자 300명과 건강한 성인 100명을 대상으로 TPMT 유전형을 측정된 결과 TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B 및 TPMT*3C 등의 흔한 변이는 한 예에서도 없었다. 그러나 대상에 포함된 6-MP/AZA를 사용한 염증성 장질환 환자 48명 중 15명(31%)은 백혈구감소증($<3,000 \text{ mm}^3$)을 경험한 환자였으므로 이들에서 골수기능 억제의 원인은 TPMT 유전자 변이와 무관함을 알 수 있었다.³⁵ 그러므로 6-MP/AZA 사용에 앞서 TPMT 유전형을 측정하는 것이 도움이 되기는 하지만 임상적 가치가 높지는 않다.

4) TPMT 활성도 측정은 용량 결정에 도움이 되는가?

6-MP/AZA를 처음 사용하기에 앞서 환자의 TPMT 유전형 또는 활성도를 알면 부작용을 피함으로써 안전성을 극대화하는 것이 이론적으로 가능하다.^{41,74} 환자에 따른 약제에 대한 반응과 순응도의 차이는 약제 대사, 특히 TPMT 활성도의 개인차에 기인하며 TPMT 활성도와 6-MP 대사산물의 축적 사이에는 역상관계가 있다.⁷⁵ 즉 TPMT 활성도가 낮은 환자에게 일상적인 용량의 6-MP/AZA를 투여하면 대사산물의 농도가 높게 축적되어 임상적 효과도 좋은 반면 골수기능 억제의 위험도도 높다.^{41,76-79} 반대로 TPMT 활성도가 매우 높은 약 10%에서는 6-MP가 6-TGN보다는 주로 6-MMP로 대사되므로 효능이 낮고 부작용이 나타나기 쉽다.⁷⁵ 그러므로 미리 TPMT 활성도를 측정하면 처음 사용할 때의 6-MP/AZA 용량 결정에 도움을 줄 수 있다. 즉, 환자의 약 90%에서는 TPMT 활성도가 정상이므로 최대 용량의 6-MP (1~1.5 mg/kg/d) 또는 AZA (2.5~3.0 mg/kg/d)를 처음부터 사용할 수 있으며, TPMT 활성도가 중간 정도인 약 10%에서는 초기 용량을 50% 감소시키면 골수기능 억제의 위험도를 최소화할 수 있다(Table 2).⁶³ TPMT가 결핍된 환자에서는 통상 용량의 10~15분의 1을 사용하거나 6-MP/AZA를 사용하지 못한다.^{80,81} 그러나 TPMT 활성도가 정상인 환자에서도 흔히 부작용이 나타나고,⁸² TPMT 활성도를 측정하는 방법이 쉽지 않으므로 일상적인 진료에 이용하기 어려울 뿐 아니라 10~20 mL의 신선한 혈액이 필요하며 혈액샘플을 보관하였다가 나중에 측정할 수 없다는 등의 여러 문제가 있다.^{44,83} 또한 음식물, 5-ASA를 포함한 병용 약제 및 신장기능 그리고 수혈 등의 대사 상태에 따라 TPMT 활성도가 변할 수 있으므로^{78,84} 6-MP/AZA를 사용하기에 앞서 TPMT 활성도를 한 번 측정하는 것이 치료의 지표가 될 수 있는지에 대한 회의적인 시각도 있다.⁷⁹ 특히 AZA 그 자체가 TPMT 활성도를 높이므로^{78,85} 치료 시작 전에 측정하는 것보다는 치료 도중에 가능하다면 반복하여 측정하는 것이

바람직하다.⁷⁹

5) 6-MP 대사산물 측정을 통한 최적용량 결정법이란 어떤 방법인가?

적혈구 6-TGN 농도를 측정하는 방법도 6-MP/AZA의 치료 효능과 부작용을 알아보는 좋은 방법의 하나이다.^{62,86,87} 즉 적혈구 6-TGN 농도가 너무 높으면 골수기능 억제 등의 부작용을 초래하고 반대로 너무 낮으면 효과를 나타내지 못한다. 백혈병과 마찬가지로 염증성 장질환에서도 적혈구 6-TGN 농도가 관해와 독립적으로 연관된 인자임이 보고되었는데 치료 반응은 6-TGN 농도가 $235\sim 260\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 이상일 때 최적이다.^{58,61,62,88,89} 미국 Cedars-Sinai 병원의 Dubinsky 등은 염증성 장질환 환자 92명에서 6-MP 대사산물을 측정하였다.⁶² 임상적 반응이 있을 때의 6-TGN 농도의 중앙값(범위)은 $312\text{ (}49\sim 1,203\text{) pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 로 반응이 없을 때의 $199\text{ (}0\sim 705\text{) pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 보다 유의하게 높았고, 6-TGN 농도가 $>235\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 인 경우의 임상적 반응률은 78%로 $\leq 235\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 인 경우의 41%보다 유의하게 높았으며, 임상적 반응이 있는 경우 6-TGN 농도가 $\leq 235\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 인 비율은 65%로 반응이 없는 경우의 27%보다 높았다. 반면에 6-MMPR 농도는 임상적 반응 여부와는 연관되지 않았으나 간독성이 있는 경우의 중앙값은 $5,463\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 로 없는 경우의 $2,213\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 보다 유의하게 높았다. 따라서 저자는 6-MP 대사산물 측정은 통상적인 용량의 6-MP/AZA에 반응을 나타내지 않는 일부 환자에서 치료를 최적화하는 지표로 도움이 된다고 결론지었다.

6-MP 대사산물의 모니터링에 의하면 치료 실패의 원인을 3종류로 구분할 수 있다.⁶³ 가장 흔한 원인은 저용량 처방, 부실한 복약 또는 순응도, 그리고 드물지만 흡수 장애 등에 의한 불충분한 치료로서 6-TGN 농도($<235\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$)와 6-MMPR 농도($<3000\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$)가 모두 낮다. 충분한 용량을 사용함에도 불구하고 치료 반응이 없는 'thiopurine 저항성(resistant)' 환자에서는 6-TGN 농도($<235\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$)가 낮은 반면 6-MMPR 농도($>3000\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$)는 높다. 마지막으로 적은 수이지만 6-TGN 농도($>450\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$)가 매우 높음에도 불구하고 치료에 실패하는 '내약성(refractory)'을 보이는 환자에서는 다른 면역억제제를 사용하는 것이 바람직하다. 이와 같이 초기에 치료 실패의 원인을 생화학적으로 정확하게 설명함으로써 용량을 최적화하고 불필요한 치료를 최소화하는 맞춤형 치료가 가능한 시대가 열리고 있다(Fig. 2).⁶³

이러한 결과는 현재 6-MP 또는 AZA를 사용하고 있는 환자에서 반응이 없을 경우 최적의 6-TGN 농도를 목표로 하는 용량 조절이 새로운 치료 전략임을 시사하며,^{61-63,87} 백

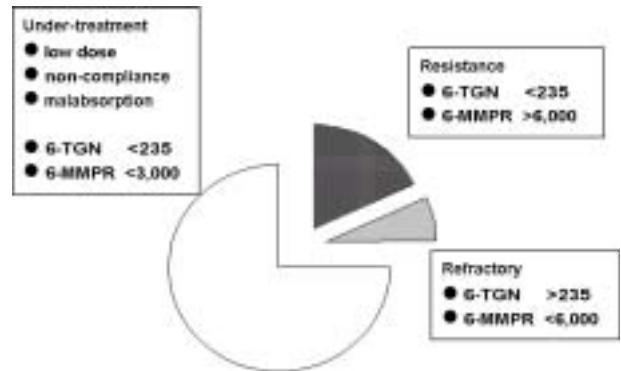


Fig. 2. Three types of 6MP/AZA treatment failure. (A) Under-treatment means insufficient treatment of AZA/6MP (eg: low dose, non-compliance, malabsorption), (B) Thiopurine resistant means treatment failure in spite of sufficient AZA/6-MP dose, and (C) Thiopurine refractory means treatment failure in spite of high concentration of 6-TGN.

혈병에서 특정 6-TGN 농도에 따라 다른 것이 무병생존기간과 연관된다는 견해와 일치된다.^{77,90} Cuffari 등은 3개월 이상 6-MP/AZA를 사용한 염증성 장질환 환자 82명에서 6-TGN 농도를 측정하였다.⁶¹ 측정 당시 크론병 환자 63명 중 33명(52%)과 궤양성 대장염 환자 19명 중 14명(74%)은 관해가 유도된 상태였다. 관해가 유도된 환자에서 6-TGN 농도의 중앙값(범위)은 $316\text{ (}67\sim 1,023\text{) pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 로 불완전한 반응을 보인 환자의 $176\text{ (}40\sim 488\text{) pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 보다 높았으며, 6-TGN 농도가 $>250\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 인 환자의 비율은 관해가 유도된 환자에서 66%로 불완전한 반응을 보인 환자의 14%보다 높았다. 이들은 또한 초기 용량에 반응을 보이지 않은 크론병 환자 22명을 대상으로 6-TGN 농도를 모니터링하면서 AZA를 8주 간격으로 25 mg 씩 증량하는 최적용량 치료법을 시도한 결과 18명에서 관해를 유도할 수 있었다. 이 과정에서 AZA는 $1.1\pm 0.1\text{ mg/kg/d}$ 에서 $1.5\pm 0.1\text{ mg/kg/d}$ 로 증량하였고 6-TGN 농도의 중앙값(범위)은 $194\text{ (}67\sim 688\text{) pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 에서 $303\text{ (}67\sim 737\text{) pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 로 상승하였으며 치료에 반응을 보인 18명 중 12명(75%)에서 6-TGN 농도 $>250\text{ pmol}/8\times 10^8\text{ RBC}$ 에 도달할 수 있었다. 심각한 백혈구감소증은 없었다. 따라서 저자는 6-TGN 농도에 따른 AZA 용량 조절은 부작용을 피하면서 최적의 치료 효과를 얻을 수 있는 좋은 방법이라고 주장하였다. Dubinsky 등은 6-MP/AZA에 실패한 염증성 장질환 환자 51명에서 용량을 증가하면서 6-MP 대사산물 농도와 TPMT 활성도를 측정한 결과, 단지 14명(27%)에서만 6-TGN 농도 증가와 더불어 관해 유도가 가능하였다. 반면에 37명(73%)에서는 증량 이후에도 임상적 호전이 나타나지 않았는데 이들에서는 6-TGN 농도의 변화가 별로 없고 오히려 6-MMPR 농도가 유의하게 상승하였으며 12명에서는 간독성

이 발생하였다.⁵⁹ 따라서 6-MMPR 농도가 높고 6-TGN 농도가 충분하지 않은 경우 thiopurine에 대한 저항성을 나타내는 지표가 될 수 있다. 6-MP/AZA 증량 전의 6-TGN 농도가 낮은 경우와 증량 후 6-TGN 상승폭이 큰 경우 등은 증량에 대한 반응을 예견할 수 있는 독립적 지표로 유의함이 검증되었다. 그러나 이상의 연구에서도 6-MP/AZA에 대한 반응군과 실패군 사이에 6-TGN 농도 범위가 상당히 중복될 뿐만 아니라 6-TGN 농도가 치료 반응의 지표가 되지 못한다는 상반된 연구 결과도 있으므로^{31,91-93} 실제 임상에서 6-TGN 측정이 이상적이기는 하지만 꼭 필요하다고 할 수는 없다.⁹⁴

4. 사용기간

관해 상태에 있는 염증성 장질환에서 6-MP/AZA를 얼마 동안 사용하는 것이 적절한지에 대한 연구는 아직까지 없다.⁹⁵ 크론병에서 6-MP/AZA를 장기간 사용한 메타분석의 결과를 보면 환자의 약 2/3는 5년 후에도 관해 상태를 유지한다. Candy 등은 AZA의 관해 유지 효능을 보고하였다.⁷¹ 그들은 63명의 활동성 크론병 환자에서 스테로이드로 관해를 유도한 다음 위약군과 AZA 투여군으로 무작위 분류하였다. 스테로이드를 중단한 시점인 3개월째의 관해율은 위약군과 AZA군에서 각각 76%와 66%로 차이가 없었으나 15개월째에는 각각 42%와 7%로 유의한 차이를 보였다. Bounick 등은 관해 상태인 크론병 환자 중 추적 기간 동안 6-MP/AZA를 중단한 42명에서는 1년과 5년째의 재연율이 각각 38%와 75%인 반면 계속 사용한 157명에서는 각각 11%와 32%로 유의한 차이가 있음을 관찰하고 크론병에서 6-MP/AZA는 적어도 4~5년간 유효하다고 결론지었다.⁹⁶ 이 연구에서 저자는 6-MP/AZA를 계속 사용한 군 중에서 4년과 5년째의 재연율에는 유의한 차이가 없었으므로 저자는 5년 이상 사용할 필요는 없다고 주장하였으나, 이는 단지 17명이라는 적은 수의 환자를 대상으로 분석한 결론이므로 가치가 높다고 할 수 없다. 뉴욕대학에서 관해상태인 크론병 환자를 추적한 자료에 의하면 6-MP를 계속 사용한 환자 84명에서 1년, 2년, 3년 및 5년 재연율은 각각 29%, 45%, 55% 및 61%인 반면 6-MP를 중단한 36명에서는 각각 36%, 71%, 85% 및 85%로 유의한 차이가 있으므로⁹⁷ 관해가 안정적으로 유지되는 크론병 환자에서는 6-MP/AZA를 중단하지 말고 계속 사용하는 것을 권장하는 전문가가 많다.⁹⁷

AZA를 최소한 6개월 이상 사용한 궤양성 대장염 환자에서 1년 재연율은 36%인 반면 사용하지 않은 환자에서는 59%에 이른다는 보고로 보아 궤양성 대장염에서도 관해 유지 효과가 분명하나²⁰ 언제까지 유효한지에 대해서는 알려져 있지 않다. 궤양성 대장염에서 6-MP/AZA를 중단한 이후 1년과 3년째의 재연율은 각각 37%와 66%로 크론병의 경우에 비하여 낮지 않다는 결과를 감안한다면^{96,97} 크론

병과 마찬가지로 궤양성 대장염에서도 유효한 경우에는 계속 사용하는 것이 바람직하다고 생각한다. 실제로 영국의 소화기내과 전문의에게 궤양성 대장염에서 6-MP/AZA 사용 경험에 대하여 설문한 연구에 의하면 경험이 많을수록 충분한 용량을 더 긴 기간 동안 사용한다고 한다.⁹⁸

5. 모니터링

6-MP/AZA의 효과를 극대화하고 부작용을 최소화하기 위해서는 주의 깊은 모니터링이 필수적이다. 효과를 높이기 위한 방법은 경도의 백혈구감소증을 유발하거나 TPMT 유전형 및 활성도와 6-MP 대사산물의 측정 등이며 앞에서 상세히 기술하였다.

6-MP/AZA를 사용하는 환자에서 백혈구감소증 등의 골수기능 억제는 사용 기간 중 언제라도 나타날 수 있으므로 심각한 감염 등의 이차적인 문제를 피하기 위하여 정기적인 말초혈액검사가 필요하다. 염증성 장질환 환자의 약 7%에서 6-MP/AZA를 사용하고 있는 캐나다의 소화기내과 전문의들에게 설문한 연구에 의하면 말초혈액검사는 모든 응답자가 정기적으로 시행하고 있으며 간기능검사와 췌장효소검사는 각각 62%와 29%가 모니터링하고 있다고 한다.¹⁰ 사용 초기의 말초혈액검사 간격은 매주, 매2주 또는 매4주에 측정한다고 응답한 전문가가 각각 42%, 23%, 26%였으므로 이를 감안하여 저자는 1, 2, 4, 6, 8, 및 12주째와 그 다음 매8주마다의 말초혈액검사를 권장하였다. 6-MP/AZA에 의한 간독성은 우려할 만큼 흔하지 않다. 여러 연구를 종합한 보고에 의하면 6-MP/AZA를 사용한 1322명의 환자 중 간기능 이상은 23예에서 발생하여 빈도는 1.7% (95% CI 1.0~2.4%)로 높지 않지만,⁹⁹ 소아에서의 빈도는 13%에 이른다는 보고도 있다.¹⁰⁰ 그러나 대부분의 간기능 이상은 약제 중단 이후 1개월 이내에 호전되므로 증상이 발현되면 검사하는 것으로 충분하며 정기적인 간기능검사는 필요하지 않다는 전문가가 많다. 한편 사용 초기 2개월간 매주 혈청 아밀라제를 측정하면 췌장염을 피할 수 있다는 보고도 있으나¹⁰¹ 일반적인 의견이라 할 수는 없다. 여러 전문가의 의견을 종합하여 저자는 AZA 처방 이전에 간기능과 말초혈액을 검사하고 사용 초기 2개월 동안에는 2주 간격, 그 후 2개월은 매달 그리고 그 이후에는 2~3달 간격으로 말초혈액을 검사하고 있다.

6. 병용요법

1) 다른 약제와 병용시 고려해야 하는 약제 상호반응은 무엇인가?

Allopurinol은 xanthine oxidase를 억제함으로써 6-MP/AZA의 생물학적 이용 효능을 상승시켜 골수기능 억제의 위험도가 높아지므로 주의를 요하며¹⁰² 병합 치료시에는 적정용

량의 반 정도를 사용하는 것이 권장된다.^{103,104}

염증성 장질환에서 흔히 사용하는 설파살라진 및 5-ASA가 시험관 내에서 TPMT 활성도를 억제한다는 보고로 보아 약제 상호반응이 임상적 의의를 가질 가능성이 있으며¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ 실제로 올살라진과 AZA를 병용한 환자에서 중증의 골수기능 억제가 보고되었다.¹⁰⁶ 이 환자는 TPMT 유전자의 변이는 없었으나 TPMT 활성도가 다소 낮았는데 이는 올살라진 때문일 가능성이 있다. AZA 단독 사용시에 비하여 4주간 5-ASA를 병용하였을 때 6-TGN 레벨이 25%~30% 증가하는데 이는 5-ASA에 의한 TPMT의 가역적인 억제 때문이다.¹⁰⁷ 그러나 5-ASA 병용에 의한 6-TGN 농도의 상승이 TPMT 활성도의 억제가 아닌 다른 기전에 기인한다는 보고¹⁰⁹와 설파살라진 및 5-ASA에 의한 TPMT 활성도 억제 효과는 그다지 크지 않다는 보고도 있다.⁶² 오히려 5-ASA 병용이 6-MP/AZA 요구량을 감소시키거나 효능을 증가시킨다는 긍정적인 측면도 있으므로 말초혈액 백혈구 수를 세심하게 모니터링하면서 사용한다면 문제가 되지 않는다는 의견이 많다.¹¹⁰

2) 병용이 도움이 되는 다른 약제는 무엇이며 어떻게 사용하는가?

6-MP/AZA의 효과가 나타나기 위해서는 상당한 시간을 필요로 하므로 급성 중증 궤양성 대장염에서 관해 유도를 위하여 단독으로 6-MP/AZA를 사용하기는 어렵다. 따라서 스테로이드 등 관해 유도에 유효한 약제와 병합하여 사용하다가 관해 유도를 위해 사용한 약제를 중단하고 6-MP/AZA만 유지하는 방법이 보편적으로 이용되고 있다.

중증의 궤양성 대장염은 임상에서 해결하기 매우 어려운 내과적 문제의 하나로서 중증 궤양성 대장염으로 입원한 환자의 약 29%는 당회 입원 도중에 대장절제술을 필요로 하게 된다.¹¹¹ 오랜 기간 동안 스테로이드 정맥주사가 가장 효과적인 약제로 알려져 왔으나 1994년 스테로이드 치료에 실패한 환자를 대상으로 한 무작위 대조연구에서 cyclosporine A (CsA) 정맥 주입으로 82%에서 관해 유도가 가능함이 보고되어¹¹² 내과적 치료의 마지막 희망으로 관심이 집중되었다.¹¹³ 스테로이드 불응성 궤양성 대장염에 대한 관해 유도 효과는 다른 연구에서도 확인되었으나,¹¹⁴⁻¹¹⁶ 궁극적으로 대장절제술을 피할 수 있는 경우는 절반 이하에 지나지 않고, 신장 및 신경독성과 감염 등의 심각한 부작용이 흔히 동반된다는 문제가 제기 되었다.^{117,118} CsA와 함께 스테로이드를 사용하면 대장 절제율을 낮출 수는 있으나 기회감염의 빈도가 높고 그 중에서 몇몇 환자에서 사망에까지 이르는 경우도 있다고 보고되어 CsA에 대한 열광적인 관심은 감소되었다.^{119,120} 또한 관해 유지를 위하여 경구용 CsA를 사용한 보고에서 재연율이 비교적 높아 경구용 CsA는 권장되지 않고 있다.¹²¹ 그러나 6-MP/AZA를

병용하면 장기적인 효과를 높일 수 있다는 희망적인 보고가 있다. Cohen 등은 42명의 중증 궤양성 대장염 환자에서 CsA와 스테로이드를 정맥 주입한 결과 36명(86%)에서 반응이 있었는데 반응한 환자 중 25명에게는 6-MP/AZA를 투여하였다. 6-MP/AZA 병용군에서의 대장 절제율은 20%로 투여하지 않은 환자의 45%보다 유의하게 낮았으며, 경과를 종합하여 보면 전체 환자의 72%, CsA 반응군의 72% 및 6-MP/AZA 병용군의 80%에서 대장 절제를 피할 수 있었다.¹¹⁵ 소아의 중증 궤양성 대장염에서도 CsA로 관해가 유도된 이후 6-MP/AZA를 사용하면 재연의 가능성이 낮아진다는 보고가 있으며,¹²² CsA와 6-MP/AZA를 병용하더라도 부작용이 예상보다 더 심하지는 않으므로 중증 궤양성 대장염에서 권장할 만한 치료 전략이다.¹²³

한편 크론병에서는 최근 각광을 받고 있는 항TNF항체 (infliximab) 치료시 6-MP/AZA를 병용하면 부작용을 경감하고 효능을 높일 수 있다는 보고가 있다.¹²⁴

7. 기타

1) 부가용량 정맥주사로 반응 기간의 단축이 가능한가?

앞서 언급한 바와 같이 6-MP/AZA는 효과를 나타내기까지 상당한 시간을 요하므로 정맥주사로 부가용량(loading dose)을 투여하는 방안이 제시되었다. Sandborn 등은 중증 누공형 크론병 환자 6명에게 22~44 mg/kg/d에 해당하는 용량인 AZA 1,800 mg을 36시간에 걸쳐 지속적으로 정맥내 점적 주입한 초기 연구에서 4주 후 누공 13병소 중에서 7병소가 치유되었음을 보고하였다.¹²⁵ 이 연구에서 말초혈액 백혈구 수는 1~2주 후에 대부분 감소하였으나 위험한 정도의 감소증을 보인 경우는 없었다. 6-MP/AZA의 활성 대사산물이 서서히 축적되어 최장 약 4개월 이후에 안정적 유지 상태(steady state)에 도달하는 경구 투여와는 달리 정맥 주입한 경우에는 약 60시간 후에 정점에 달하고 경구 투여를 병합하면 그 상태를 유지하였다. 같은 연구 그룹은 스테로이드 치료에 실패한 9예의 중증 궤양성 대장염 환자에 대한 연구에서 20~40 mg/kg의 AZA 정맥주입과 2 mg/kg/d의 경구 투여를 병합하였을 때 4주째 반응률은 56% (5/9), 관해유도율은 33% (3/9)이고, 부작용으로는 2예의 백혈구 감소증과 1예의 간독성이 있었으나 모두 일시적이었으며 모든 환자에서 치료 시작 1주 이내에 충분한 6-TGN 농도의 유지 상태에 도달하므로 AZA 정맥 주입이 급성 중증 궤양성 대장염에서 빠른 시간 내에 효과를 얻는 치료법의 하나가 될 수 있음을 제시하였다.¹²⁶ 한편 Casson 등은 경구용 AZA 5 mg/kg에 해당하는 용량인 2.3~3.0mg/kg의 AZA를 5~7일간 정맥주사하여 좋은 결과를 얻었다는 예비연구 결과를 보고하면서 급성 중증 대장염에서 수술 이외의 대안이 없을 때 고려할 만한 치료법이라고 주장하였다.¹²⁷

반면에 스테로이드 불응성 크론병 환자 91명을 대상으로 한 이중맹검 위약대조 다기관연구에서 Sandborn 등은 부가용량의 AZA 정맥 주입을 경구 AZA에 추가하더라도 반응률이 높아지거나 반응 기간이 단축되지 않을 뿐 아니라 6-TGN가 안정적 유지 상태에 도달하는 기간도 단축시키지 못한다는 사실을 보고하였다.³¹ 그들은 이 연구에서 AZA를 경구 투여하였을 때 기존의 보고에 비하여 훨씬 빠른 기간인 4~8주에 반응이 나타나며 적혈구 6-TGN 농도도 치료 개시 2주 후부터는 부가용량 사용군과 경구 단독 치료군 사이에 차이가 없으므로 부가용량의 AZA 정맥 주입이 필요하지 않다고 결론지었다. 이상과 같은 연구 결과를 종합할 때 정맥내 AZA 부가용량 주입이 일상화되기에는 아직까지 이르다고 생각한다.

2) 새로운 약물전달체계를 이용한 치료법은 무엇인가?

6-MP/AZA를 사용할 때 한 가지 큰 문제는 안전성의 확보이다. 이를 위하여 서방형 제제와 관장 등의 방법을 이용한 국소치료법이 제시되었다. 현재까지 임상적 자료는 없으며 단지 약리학적 자료만 보고되어 있다.^{36,128} 표준 경구 AZA의 생체이용률은 47%인 데 반하여 서방형 제제와 관장형 제제의 이용률은 각각 7%와 1~5% 정도로 훨씬 낮다. 서방형 AZA제제 200 mg, 400 mg 및 600 mg을 투여한 용량 탐색 연구에서 가장 높은 용량에서의 혈중 6-MP 농도라 할지라도 표준 AZA 100 mg 투여에 비하여 절반 이하이므로 이들 약제에 의한 전신 노출은 훨씬 낮음을 시사한다. AZA 경구 투여 후 6-TGN이 점막에 우선적으로 분포한다는 동물실험 결과¹²⁹와 스테로이드 국소치료의 효능을 감안해 볼 때 AZA 서방형 제제와 국소 제제도 유효하리라 유추할 수 있다. 동물의 신장식 모태에서 신동맥을 통한 AZA 국소 투여의 효과는 이미 보고된 바 있다.¹³⁰

3) 새로이 진단된 염증성 장질환에서 처음부터 6-MP/AZA를 사용하는 것이 유용한가?

현재까지 6-MP 또는 AZA 등의 면역억제제를 치료의 초기부터 사용한 경험에 대한 보고는 매우 드물다. 새롭게 진단된 활동성 크론병 환자 55명을 스테로이드와 6-MP 병합군 및 스테로이드 단독군으로 나누어 전향적으로 비교한 대조연구에서 12개월째의 관해율은 89%로 동일하였으나 관해 유도 후 548일째의 재연율은 병합군과 위약군에서 각각 9%와 47%로 유의한 차이를 보였으며, 6, 12 및 18개월 시점에서 비교한 스테로이드 사용 기간과 누적 사용량도 6-MP 병합군에서 유의하게 적어 6-MP/AZA 초기 사용의 유용성이 시사되었다.¹³¹ Sood 등은 중증의 궤양성 대장염 환자 35명을 설파살라진, AZA 병용군과 설파살라진 단독 치료군으로 무작위 분류하여 1년간 치료한 결과 단독 치료군에서의 재연

율이 55.6%인 데 반하여 병용군에서는 23.5%로 유의한 효과의 차이가 있고 병용군에서의 관해 유지 기간도 유의하게 길다는 것을 보고하였다.¹³² 그들은 비록 최근 면역억제제의 부작용이 과거 걱정했던 정도에 비하여 심하지 않고 빈도도 높지 않다고 하더라도 꼭 필요하지 않을지 모르는 환자까지 포함하여 모든 환자에게 초기부터 면역억제제를 투여하는 것이 바람직하지 않다고 생각할 수도 있지만 초기부터 면역억제제를 사용함으로써 질병의 경과에 좋은 영향을 미칠 수도 있음을 감안한다면 선택 가능한 대안이라고 주장하였다.

4) 임신, 수유 중 및 소아에서 사용상의 주의점은 무엇인가?

FDA 분류에 의하면 6-MP/AZA는 생명을 위협하는 질환에서만 사용이 가능한 category D에 속한다. 그러나 6-MP/AZA가 태반을 통과하지만¹³³ 기형을 유발하지는 않으며,^{67,134} 비록 제한적이지만 임신 중에 6-MP/AZA를 사용한 경험에 의하면 기형 등의 결손을 초래할 위험도가 정상인에 비하여 높지 않고 임신의 경과에도 큰 영향을 미치지 않는다.¹³⁵⁻¹⁴¹ 특히 Francella 등은 6-MP 사용 도중에 임신한 72명과 임신 도중에도 계속 투여한 8명을 대상으로 한 중례-대조연구에서 6-MP 사용군의 결손 빈도는 4%로서 이는 정상인에서의 빈도와 다르지 않다고 하였다.¹³⁵ 따라서 임신하기 이전에 부작용을 우려하여 6-MP/AZA를 중단할 이유가 없으며 임신 중에도 위험과 효능을 평가한 다음 필요하다면 계속하여 사용할 것을 권하는 전문가가 많다.¹⁴²⁻¹⁴⁴ 한편 예외가 없는 것은 아니지만¹⁴² 6-MP/AZA가 수태율과 정자의 수와 질 등에는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.^{140,146,147} 그러나 임신하기 전 3개월 이내에 남편이 6-MP를 사용한 경우 임신과 연관된 유산 또는 선천성 기형 등 합병증의 빈도가 다소 높다는 보고도 있으므로 주의가 필요하다.¹⁴⁸ 6-MP/AZA는 모유를 통하여 상당량 분비되므로 수유 중에는 금기이다.¹⁴⁹ 소아 염증성 장질환에서 6-MP/AZA의 효능과 부작용은 성인과 크게 다르지 않으며,^{32,100} 복미 소아소화기영양학회 회원에게 설문한 연구에 의하면 염증성 장질환 환아에서도 6-MP/AZA 사용이 10년 전에 비하여 많이 보편화되고 있다.⁸

요약 및 결론

크론병과 궤양성 대장염에서 6-MP/AZA의 효능에 대한 자료는 충분하지 않지만 종합적으로 볼 때 희망적이며 부작용은 생각보다 심각하지 않으므로 사용이 점차 보편화되고 있다. 염증성 장질환에서 스테로이드 의존 또는 저항성을 보일 경우 가능한 일찍 6-MP/AZA의 사용을 시작하고 약제의 효능과 부작용을 면밀하게 모니터링하면서 충분한 용량을 충분한 기간 동안 사용하는 것이 권장되고 있다. 약물

유전학의 발달에 따라 부작용이 발생할 가능성이 높은 환자를 미리 예견하고 미세한 용량 조절이 가능한 맞춤형치료의 시대가 열리고 있다.

참 고 문 헌

- Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329-339.
- Lee CR, Seo JH, Han CH, et al. Characteristics of ulcerative colitis according to the age of onset. *Korean J Gastroenterol* 2001;37:196-202.
- Choi CH, Jung HW, Lee JH, et al. Clinical course in ulcerative colitis: analysis of the factors affecting the clinical courses during the first year, and the changes of the clinical courses during 5 years. *Korean J Gastroenterol* 2001;38:169-176.
- Han JY, Choi JW, Jung IH, et al. Clinical outcome of Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2002;40:S187.
- 김원호. 크론병의 새로운 치료. *대한소화기학회지* 2002;40:S66-S71.
- 김원호. 궤양성 대장염의 치료. 제5회 부산대학교 소화기내과 심포지움. 2002;145-157.
- 김원호. 염증성 장질환의 치료 및 최근 치료경향. 제 6회 부산대학교 소화기내과 심포지움. 2003;119-126.
- Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Daum F. Immunomodulatory therapy for pediatric inflammatory bowel disease: changing patterns of use, 1990-2000. *Am J Gastroenterol* 2002;97:928-932.
- Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;225:92-99.
- Wallace TM, Veldhuyzen van Zanten SJ. Frequency of use and standards of care for the use of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature and a survey of Canadian gastroenterologists. *Can J Gastroenterol* 2001;15:21-28.
- Fraser AG, Orchard TR, Jewel DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;50:485-489.
- 이현주, 양석균, 명승재 등. 크론병 환자에서 Azathioprine 치료의 부작용에 대한 보고. *대한내과학회지* 2002;63:S68.
- Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: a long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-987.
- Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file]. 2000;(2):CD000545.
- Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file]. 2000;(2):CD000067.
- Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on a controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974;4:627-630.
- Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975;69:96-99.
- Caprilli R, Carratu R, Babbini M. A double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis: preliminary report. *Dig Dis Sci* 1975;17:111-118.
- Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J Clin Res Ed* 1982;284:1291-1292.
- Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ, Foster PN, Axon ATR, Swarbrick ET, et al. Randomized controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Br Med J* 1992;305:20-22.
- Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, Johnston D, Axon ATR. The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:182-185.
- Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:717-722.
- Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990;117:809-814.
- George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1171-1174.
- Ardizzone S, Imbesi V, Bollani S, Biancchi-Porro G, Molteni P. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:330-333.
- Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:54-58.
- Mantzaris GJ, Archavlis E, Kourteas D, Amberiadis P, Triantafyllou G. Oral azathioprine for steroid refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2797-2798.
- Falasco G, Zincola R, Forbes A. Review article: immunosuppressants in distal ulcerative colitis. *Aliment*

- Pharmacol Ther 2002;16:181-187.
29. Kim WH, Park IH, Cho JH, Kim TI. Azathioprine and 6-Mercaptopurine in ulcerative colitis. *Intest Res* 2003;1:5-18.
30. Present DH, Melzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111:641-649.
31. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology*. 1999;117:527-535.
32. Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucciara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicenter survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1125-1130.
33. Connell WR, Kamm MA, Titchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:81-85.
34. Fraser AG, Orchard T, Jewell DP. Side effects of azathioprine treatment given for inflammatory bowel disease: a 30 year audit. *Gastroenterology* 2000;118:A4201.
35. 김재학, 최창환, 김태일 등. 염증성장질환 환자에서 thiopurine methyltransferase 유전형검사의 임상적 유용성. *대한내과학회지* 2002;63:S67.
36. Van Os EC, Zins BJ, Sandborn WJ, Mays DC, Tremaine WJ, Mahoney DW, et al. Azathioprine pharmacokinetics after intravenous, oral, delayed release oral and rectal foam administration. *Gut* 1996;39:63-68.
37. Zimm S, Collins JM, Riccardi R, O'Neill D, Narang PK, Chabner B, Poplack DG. Variable bioavailability oral mercaptopurine. Is maintenance chemotherapy acute lymphoblastic leukemia being optimally delivered? *N Engl J Med* 1983;308:1005-1009.
38. Elion GB. The pharmacology of azathioprine. *Ann NY Acad Sci* 1977;21:401-407.
39. Christie NT, Drake S, Meyn RE. 6-Thioguanine induced DNA damage as a determinant of cytotoxicity in cultured hamster ovary cells. *Cancer Res* 1986;44:3665-3671.
40. Fairchild CR, Maybaum J, Kennedy KA. Concurrent unilateral chromatid damage and DNA strand break in response to 6-thioguanine treatment. *Biochem Pharmacol* 1986;35:3533-3541.
41. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998;129:716-718.
42. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Krynetski EY, Pui CH, Evans WE. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1983-1985.
43. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980;32:651-662.
44. Corominas H, Domenech M, Gonzalez D, Diaz C, Roca M, Garcia-Gonzalez MA, et al. Allelic variants of the thiopurine S-methyltransferase deficiency in patients with ulcerative colitis and in healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2313-2317.
45. Tai HL, Krynetski EY, Yates CR, Loennechen T, Fessing MY, Krynetski NF, Evans WE. Thiopurine S-methyltransferase deficiency: two nucleotide transitions define the most prevalent mutant allele associated with loss of catalytic activity in Caucasians. *Am J Hum Genet* 1996;58:694-702.
46. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997;126:608-614.
47. Spire-Vayron de la Moureyre C, Debuysere H, Sabbagh N, Marez D, Vinner E, et al. Detection of known and new mutations in the thiopurine S-methyltransferase gene by single-strand conformational polymorphism analysis. *Hum Mutat* 1998;12:177-185.
48. Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Aarbakke J, Park-Hah JO, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:60-73.
49. Otterness DM, Szumlanski C, Wood TC, Weinshilboum RM. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: kindred with a terminal exon splice junction mutation that results in loss of activity. *J Clin Invest* 1998;101:1036-1044.
50. Park-Hah JO, Klemetsdal B, Lysaa R, Choi KH, Aarbakke J. Thiopurine methyltransferase activity in a Korean population sample of children. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:68-74.
51. Jang IJ, Shin SG, Lee KH, Yim DS, Koo HH, Kim HK, et al. Erythrocyte thiopurine methyltransferase activity in a Korean population. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:638-641.
52. Rossi AM, Bianchi M, Guarnieri C, Barale R, Pacifici GM. Genotype-phenotype correlation for thiopurine S-methyltransferase in healthy Italian subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:51-54.

53. Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1561-1565.
54. Bowen DG, Warwick SS. Use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease previously intolerant of azathioprine. *Dig Dis Sci* 2000;45:1810-1813.
55. McGovern DPB, Duley J, Dalton HR. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is dependent of TPMT activity. *Gastroenterology* 2002;122:838-839.
56. Lee HJ, Yang SK, Myung SJ, et al. Use of 6-mercaptopurine in patients with Crohn's disease previously intolerant of azathioprine. *Korean J Gastroenterol* 2002;40:S188.
57. Crawford DJ, Maddocks JL, Jones DN, Szawlowski P. Rational design of novel immunosuppressive drugs: analogues of azathioprine lacking the 6-mercaptopurine substituents retain or have enhanced immunosuppressive effects. *J Med Chem* 1996;39:2690-2695.
58. Cuffari C, Hunt S, Bayless TM. Enhanced bioavailability of azathioprine compared to 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease: correlation with treatment efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1009-1014.
59. Dubinsky MC, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA. An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patients resistant to 6-mercaptopurine therapy. *Inflam Bowel Dis* 2001;7:181-189.
60. De Jong, Mulder CJJ, van Sorge AA. Why measure thiopurine methyltransferase activity? Direct administration of 6-thioguanine might be the alternative for 6-mercaptopurine or azathioprine. *Gut* 2001;49:874-875.
61. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilization of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimize azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001;48:642-646.
62. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Theoret Y, Seidman EG. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:705-713.
63. Dubinsky M. Maximizing thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: the role of TPMT analysis and metabolite monitoring as predictors of safety and efficacy. *Clin Perspect Gastroenterol* 2002;Nov/Dec:343-346.
64. Lennard L, Davis HA, Lilleyman JS. Is 6-thioguanine more appropriate than 6-mercaptopurine for children with acute lymphoblastic leukemia? *Br J Cancer* 1993;68:186-190.
65. Lancaster DL, Lennard L, Rowland K, et al. Thioguanine versus mercaptopurine for therapy of childhood lymphoblastic leukemia: a comparison of hematological toxicity and drug metabolite concentrations. *Br J Hematol* 1998;102:439-443.
66. Erb N, Narms DO, Janka-Schaub G. Pharmacokinetics and metabolism of thiopurines in children with acute lymphoblastic leukemia receiving 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42:266-272.
67. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000;118:1018-1024.
68. Bo J, Schroder H, Kristinsson J, Madsen B, Szumlanski C, Weinshilboum R, Andersen JB, Schmiegelow K. Possible carcinogenic effect of 6-mercaptopurine on bone marrow stem cells: relation to thiopurine metabolism. *Cancer* 1999;86:1080-1086.
69. Colonna T, Korelitz BI. The role of leukopenia in the 6-mercaptopurine induced remission of refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:362-366.
70. Berg PS, George J, Present DH, Bodian C, Rubin PH. 6MP: is leukopenia required to induce remission in the treatment of ulcerative colitis? *Gastroenterology* 1996;110:A863.
71. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double-blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-678.
72. Campbell S, Ghosh S. Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1073-1076.
73. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001;19:2293-2301.
74. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025-1030.
75. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:149-154.
76. Lilleyman JS, Lennard L. Mercaptopurine metabolism and risk of relapse in childhood lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1994;343:1188-1190.
77. Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, Weinshilboum RM.

- Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1990;336:225-229.
78. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, Cameron JS. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. *Transplantation* 1992;53:1051-1056.
 79. Campbell S, Kingstone K, Ghosh S. Relevance of thiopurine methyltransferase activity in inflammatory bowel disease patients maintained on low-dose azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:389-398.
 80. Evans WE, Horner M, Chu YQ, Kalwinsky D, Roberts WM. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1991;119:985-989.
 81. Lennard L, Lewis IJ, Michelngnoli M, Lilleyman JS. Thiopurine methyltransferase deficiency in childhood lymphoblastic leukaemia: 6-mercaptopurine dosage strategies. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:252-255.
 82. Kader HA, Wenner WJ Jr, Telega GW, Maller ES, Baldassano RN. Normal thiopurine methyltransferase levels do not eliminate 6-mercaptopurine or azathioprine toxicity in children with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:409-413.
 83. Szumlanski C, Honchel R, Scott MC. Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver-erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics* 1992;2:148-159.
 84. Lennard L. Clinical implications of thiopurine methyltransferase: optimization of drug interactions. *Ther Drug Monit* 1998;20:527-531.
 85. Mircheva J, Legendre C, Soria-Royer C, Thervet E, Beaune P, Kreis H. Monitoring of azathioprine-induced immunosuppression with thiopurine methyltransferase activity in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995;60:639-642.
 86. Innocenti F, Danesi R, Favre C, Nardi M, Menconi MC, Di Paolo A, et al. Variable correlation between 6-mercaptopurine metabolites in erythrocytes and hematological toxicity: implications for drug monitoring in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ther Drug Monit* 2000;22:375-382.
 87. Dubinsky MC, Yang HY, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-mp resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:904-915.
 88. Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman EG. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 1996;39:401-406.
 89. Achkar JP, Stevens T, Brzezinski A, Seidner D, Lashner B. 6-Thioguanine levels versus white blood counts in guiding 6-mercaptopurine and azathioprine therapy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2491.
 90. Lennard L, Lilleyman JS. Mercaptopurine metabolism and risk of relapse in childhood lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1994;343:1188-1190.
 91. Gupta P, Gokhale R, Kirsher B. 6-Mercaptopurine (6MP) metabolite levels in children with IBD: lack of correlation of 6-thioguanine (6TG) levels with clinical response. *Gastroenterology* 2001;118:A4202.
 92. Belaiche J, Desager JP, Horsmans Y, Louis E. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-mercaptopurine metabolite in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:71-76.
 93. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Pike MG, Mays DC, Tremaine WJ, Lipsky JJ, Sandborn WJ. Cross-sectional study of IBD patients taking azathioprine (AZA) or 6-mercaptopurine (6-MP): lack of correlation between disease activity and 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) levels with clinical response. *Gastroenterology* 2000;118:A788.
 94. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001;48:591-592.
 95. Modigliani R. Immunosuppressors for inflammatory bowel disease: how long is long enough? *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:251-257.
 96. Bouhnik Y, Lemann M, Mary J-Y, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996;347:215-219.
 97. Kim PS, Zlatanich J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3254-3257.
 98. Stack WA, Williams D, Stevenson M, Logan RF. Immunosuppressive therapy for ulcerative colitis: results of a nation-wide survey among consultant physician members of the British Society of Gastroenterology. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:569-575.
 99. Cunliffe RN, Scott BB. Monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:647-662.
 100. Kirsner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:813-821.
 101. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, Mazzacca G. Prevention of pancreatitis by weekly amylase assay in

- patients with Crohn's disease treated with azathioprine. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2394-2395.
102. Venkat Raman G, Sharman VL, Lee HA. Azathioprine and allopurinol: a potentially dangerous combination. *J Intern Med* 1990;228:69-71.
 103. Keuzenkamp-Jansen CW, DeAbreu RA, Bokkerink JP, Lambooy MA, Trijbels JM. Metabolism of intravenously administered high-dose 6-mercaptopurine with and without allopurinol treatment in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:145-150.
 104. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. The treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1699-1708.
 105. Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:456-459.
 106. Lewis LD, Benin A, Szumlanski C, et al. Olsalazine and 6-mercaptopurine-related hematologic suppression: a possible drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:464-475.
 107. Lowry PW, Szumlanski CL, Weinshilboum RM, Sandborn WJ. Balsalazide and azathioprine or 6-mercaptopurine: evidence for a potentially serious drug interaction. *Gastroenterology* 1999;116:1505-1506.
 108. Green GRB. Balsalazide and azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 1999;117:1513.
 109. Dewit O, Vanheuverzwyn R, Desager JP, Horsmans Y. Interaction between azathioprine and aminosalicylates: an in vivo study in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:79-85.
 110. Present DH. Interaction of 6-mercaptopurine and azathioprine with 5-aminosalicylic acid agents. *Gastroenterology* 2000;119:A276.
 111. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-910.
 112. Lichtiger S, Present DS, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-1845.
 113. Cohen RD. Intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis: ready to stand alone? *Gastroenterology* 2001;120:1541-1543.
 114. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB. A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporine. *Inflam Bowel Dis* 1999;5:1-10.
 115. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-1592.
 116. D'Haens G, Lemmens L, Gebes K, Vandeputte L, Van Acker F, Moltermans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2001;120:1323-1329.
 117. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Lemann M, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996;41:2471-2476.
 118. Kornbluth AL, Present D, Hanauer S. Long-term results of oral cyclosporine in patients with severe ulcerative colitis: a double blind, randomized, multi-center trial. *Gastroenterology* 1994;106:A174.
 119. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, Cabre E, Menacho M, Humbert P, et al. AZA is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2498-2499.
 120. Sternthal M, George J, Kornbluth A, et al. Toxicity associated with the use of cyclosporin in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Gastroenterology* 1997;10:A1019.
 121. Hyde G, THillainayagam AV, Jewell DP. Intravenous cyclosporin as rescue therapy in severe ulcerative colitis: time for a reappraisal? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:411-413.
 122. Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:296-302.
 123. Actis GC, Bresso F, Astegiano M, Demarchi B, Sapone N, Boscaglia C, Rizzetto M. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of cyclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1307-1311.
 124. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary experience. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3469-3477.
 125. Sandborn WJ, Van OS EC, Zins BJ, Tremaine WJ, Mayes DC, Lipsky JJ. An intravenous loading dose of azathioprine decreases the time to response in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;109:1808-1817.
 126. Mahadevan U, Tremaine WJ, Johnson T, Pike G, Mays DC, Lipsky JJ, Sandborn WJ. Intravenous azathioprine in severe ulcerative colitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3463-3468.

127. Casson DH, Davies SE, Thomson MA, Lewis A, Walker-Smith JA, Murch SH. Low-dose intravenous azathioprine may be effective in the management of acute fulminant colitis complicating inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:891-895.
128. Zins BJ, Sandborn WJ, McKinney JA, Mays DC, Van Os EC, Tremaine WJ, et al. A dose-ranging study of azathioprine pharmacokinetics after single-dose administration of a delayed-release oral formulation. *J Clin Pharmacol* 1997;37:38-46.
129. Kurowski V, Iven H. Plasma concentrations and organ distribution of thiopurine after oral application of azathioprine in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28:7-14.
130. Gruber SA, Hrushesky WKM, Cipolle RJ, Erdmann GR, Burke BA, Skjei KL, et al. Local immunosuppression with reduced toxicity in a canine renal allograft model. *Transplantation* 1989;48:936-943.
131. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.
132. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Ind J Gastroenterol* 2000;19:14-16.
133. Ostensen M, Ransley-Goldman R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Safety* 1998;19:389-410.
134. Korelitz BI. A history of immunosuppressive drugs in the treatment of inflammatory bowel disease: origin at the Mount Sinai Hospital. *Mt Sinai J Med* 2000;67: 214-216.
135. Francella A, Dayan A, Rubin P, Chapman M, Present D. 6-Mercaptopurine (6-MP) is safe therapy for child bearing patients with inflammatory bowel disease (IBD): a case controlled study. *Gastroenterology* 1996;110:A909.
136. Modigliani R. Drug therapy for ulcerative colitis during pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:854-857.
137. Subhani JM, Hamilton MI. The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1039-1053.
138. Brown JH, Maxwell AP, McGeown MG. Outcome of pregnancy following renal transplantation. *Ir J Med Sci* 1991;160:255-256.
139. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97-102.
140. Alstead EM, Richie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:443-446.
141. Marion JF. Toxicity of 6-mercaptopurine/azathioprine in patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 1998;4:116-117.
142. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:149-167.
143. Tennenbaum R, Marteau P, Elefant E, Rambaud JC, Modigliani R, Gendre JP, Cosnes J. Pregnancy outcome in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:464-469.
144. Armenti VT, Moritz MJ, Davidson JM. Drug safety issue in pregnancy following transplantation and immunosuppression: effects and outcome. *Drug Safety* 1998;19:219-232.
145. Janssen NM, Genta MS. The effect of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610-619.
146. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmmer H, et al. Azathioprien treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;121:1048-1053.
147. Lamers CBHW, Griffioen G, van Hogezaand RA, Veenendaal RA. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(S230):111-115.
148. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:684-688.
149. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-150.